

УДК 616.71-007.23-001.5-08

Альфакальцидол в лечении остеопороза и профилактике остеопоротических переломов

Н.А. Корж¹, Н.В. Дедух¹, Е.А. Побел²

¹ ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», Харьков

² ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, альфакальцидол

Остеопороз поражает в основном людей пожилого и старческого возраста и относится к патологии, которая распространена во всех странах мира. Около 75 миллионов людей на планете имеют это заболевание. Остеопороз — системное заболевание скелета, которое характеризуется прогрессирующим снижением массы костной ткани, нарушением ее микроархитектоники, что приводит к повышенной хрупкости костей. Нарушение качества кости при остеопорозе связано с рядом факторов, среди которых ведущими выступают половые гормоны, кальцитонин, паратгормон, глюкокортикоиды, D-гормон и факторы роста. Однако проявления остеопороза не ограничиваются снижением минеральной плотности, качества кости и ее прочности, а также характеризуются нервно-мышечной недостаточностью и снижением мышечной массы [1].

На функционирование сенсорной, двигательной и костно-мышечной систем откладываются возрастные изменения в различных органах и тканях. С возрастом повышается частота сердечно-сосудистых, воспалительных и других заболеваний. К нарушению координации движений приводит назначение психотропных препаратов (антидепрессанты, снотворные и др.). Все это обуславливает склонность больных к падениям и, вследствие этого, к переломам, возникающим при минимальной травме или даже без таковой. В целом, падения составляют около 50% среди причин возникновения переломов у людей после 50 лет, а около 30% лиц старше 65 лет падают хотя бы один раз в год [2].

В связи с этим в странах мира разрабатываются обучающие программы для пациентов, направленные на профилактику падений, но основное внимание уделяется медикаментозной терапии,

влияющей на патогенетические звенья остеопороза. Обоснованное использование препаратов для профилактики и лечения остеопороза, предотвращения падений, а также терапия при уже возникших остеопоротических переломах, является актуальной задачей для травматологии и ортопедии. Среди медикаментозных препаратов, оказывающих плейотропное действие при остеопорозе, особое внимание привлекают активные метаболиты витамина D, в частности альфакальцидол.

Физиологическая роль витамина D. В организме взрослого человека уровень образования D-гормона составляет около 0,3–1,0 мкг в сутки. Витамин D поступает с пищей, с приемом витаминных препаратов, а также образуется в организме в результате солнечной инсоляции. В результате гидроксилирования, которое осуществляется в основном (до 90%) в печени, и только в небольшом количестве (до 10%) вне печени, образуется транспортная форма — 25(OH)D за счет фермента 25-гидроксилазы.

В дальнейшем цикле превращения, протекающем в почках, прегормональные формы превращаются в метаболически активную гормональную форму — кальцитриол и минорную форму 24,25(OH)₂D (рис. 1).

Почки являются не только местом биосинтеза 1-альфа-гидроксилазы, превращающей 25(OH)D₃ в кальцитриол, но и органом, содержащим большое количество рецепторов витамина D. У людей в возрасте 65 лет и старше наблюдается 4-х кратное снижение способности образовывать витамин D при ультрафиолетовом (УФ) облучении кожи и, соответственно, имеет место низкий уровень образования активного метаболита — кальцитриола. Кроме того, снижается плотность рецепторов, а также их аффинитет в органах-мишенях.

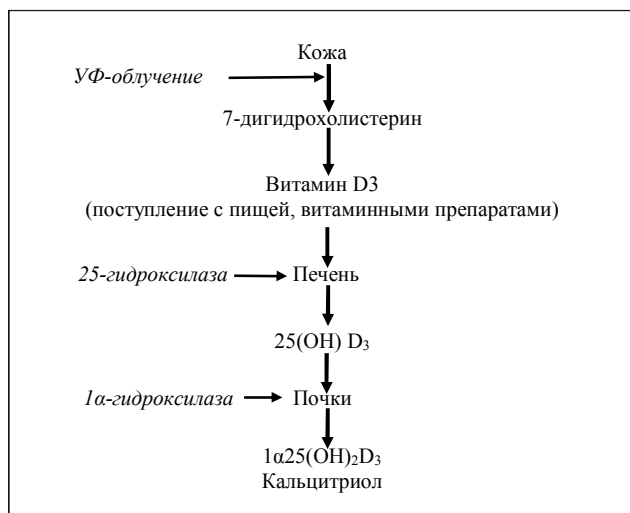


Рис. 1. Образование витамина D, его метаболическое превращение в активный метаболит — кальцитриол

Существует множество факторов, снижающих активность почечного фермента и нарушающих образование D-гормона (табл. 1).

Отличительной особенностью активного метаболита витамина D — альфакальцидола, при поступлении в организм, является его гидроксилирование в печени при участии 25-гидроксилазы (рис. 2).

При этом в его превращении в D-гормон почки не принимают участия, что важно для пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов ревматологического профиля, у которых зачастую эндокринная функция почек нарушена.

Альфакальцидол оказывает множественный биологический эффект, влияя на рецепторы витамина D, присутствующие во многих клетках: костной ткани, мышц, почек, печени, паратиреоидной железы, крови (Т-лимфоциты, моноциты) и др. [3].

Роль D-гормона в организме многообразна: участие в метаболизме костной ткани, поддержание гомеостаза кальция, нервно-мышечной функции, массы и силы мышц, координации движений и др.



Рис. 2. Превращение альфакальцидола в D-гормон

D-гормон оказывает геномное и негеномное действие, влияя на клетки иммунной системы, рост и дифференциацию остеобластов, миобластов и других клеток [4].

В исследованиях показано, что дефицит витамина D имеет место более чем у 40% обследованных в различных популяциях [5]. В исследовании, проведенном в России, обнаружен высокий процент лиц, имеющих выраженный дефицит витамина D₃ или субоптимальные значения 25(OH) D₃ (74%), и сниженный уровень кальцитриола крови (51%) [6]. Наибольшие отклонения этих показателей от нормы выявлены у женщин старше 85 лет.

Уровень витамина D менее 20 нг/мл ассоциируется с низкой минеральной плотностью кости, снижением абсорбции кальция и ухудшением функции нижних конечностей, а ниже 8 нг/мл — приводит к остеопорозу [7, 8].

Дефицит витамина D способствует увеличению риска развития рахита, остеопороза, ишемической болезни сердца, шизофрении, рассеянного склероза и мочекаменной болезни. Описано 16 видов злокачественных опухолей в условиях D-дефицита: рак молочной железы, рак почек, колоректальный рак, а также рак пищевода, яичников, хондросаркома и неходжкинская лимфома, рак мочевого пузыря, желчного пузыря, желудка, поджелудочной и предстательной желез, почки, яичка, влагалища и др. [1, 9–11].

Таблица 1. Факторы, снижающие биосинтез D-гормона

Факторы, снижающие синтез D-гормона в организме	Вид остеопороза
Возраст старше 65 лет: снижение активности 1α-гидроксилазы на 40%, как результат — снижение синтеза D-гормона	Сенильный остеопороз
Дефицит половых гормонов (эстрогены, тестостерон)	Постменопаузальный остеопороз и остеопороз у мужчин после 75 лет
Дефицит инсулина	Вторичный остеопороз на фоне сахарного диабета I типа
Снижение клиренса креатинина <65 мл/мин — снижение синтеза D-гормона на 90%	Ренальная остеопатия, спонтанные падения у пожилых
Эндогенный (болезнь Иценко-Кушинга) и экзогенный (терапия ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других ревматологических заболеваний) избыток глюкокортикостероидов	Вторичный глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

Имеющиеся данные о D-гормоне специалисты, а также органы здравоохранения США и стран Западной Европы рассматривают как «эпидемию D-дефицита», имеющую серьезные медицинские и медико-социальные последствия [11].

Вследствие множественного эффекта D-гормона, нарушение его метаболизма в организме является важным звеном в патогенезе остеопороза и склонности человека к падениям [1].

Роль дефицита D-гормона в патогенезе саркопении и профилактике падений. Развитие саркопении связано с возрастом. С одной стороны, ее проявления индуцируются снижением физической активности у людей пожилого и старческого возраста, а с другой стороны — снижением экспрессии рецепторов D-гормона или толерантностью рецепторов к нативному витамину D, которые находятся в скелетной мускулатуре и нервах, что способствует нарушению функции мышц [12]. На скелетную мускулатуру, как и на другие органы-мишени, D-гормон оказывает влияние на уровне генома и путем негеномных воздействий.

Геномное влияние проявляется стимуляцией пролиферации и дифференциации миобластов [13]. Негеномные эффекты связаны с повышением фосфорилирования белков цитоплазматических мембран, а также с активацией ионных мембранных каналов [14].

В основе саркопении лежит редукция быстрых мышечных волокон II типа, снижение биосинтеза инсулиноподобного фактора роста-1 [15]. Снижение биосинтеза D-гормона с возрастом в почках и костях приводит к стимуляции биосинтеза паратгормона, что проявляется повышением процессов резорбции [16], потере или снижению аффинитета рецепторов к D-гормону в органах-мишенях, в том числе и в скелетных мышцах [12]. Доказано, что между силой мышц бедра и функцией D-гормона имеет место позитивная корреляция [12, 17]. Доказательная база о тесной связи миогенеза с D-гормоном была получена на модели нокаутных мышей, у которых нарушено функционирование гена рецептора D-гормона. У этой линии мышей была выявлена редукция мышечных волокон за счет нарушения экспрессии миогенных факторов (миогенина, Myf5, E2A) [18]. Имеются данные, что миогенин — мышечно специфичный фактор, влияет на развитие и регенерацию мышц, относится к семейству транскрипционных факторов, которые также включают MyoD, Myf5, and Mrf4. Транскрипционный фактор E2A является ключевым регулятором кальций-чувствительного белка калькомодулина [19]. Мутации в связующем месте калькомодулина E2A приводят к нарушению

Ca²⁺ сигнализации и дифференциации мышечных клеток [20]. Таким образом, у мышей с нарушенным функционированием генов-рецепторов к витамину D имеет место нарушение регуляции ключевых факторов дифференциации и созревания мышечных волокон. Дополнительные данные о позитивном стимулирующем влиянии D-гормона на миогенез были получены при культивировании миобластов. Выявлено, что введение в культуральную среду D-гормона способствует регуляции транскрипции через рецепторы VDR-позитивных миобластов, что подтверждает его важную роль в развитии мышц [18].

Снижение мышечной функции повышает риск падений и, соответственно, остеопоротических переломов [21, 22].

В проведенном метаанализе, включающем 14 рандомизированных клинических исследований, показано, что применение активных метаболитов D-гормона (кальцитриол и альфакальцидол) в профилактике падений у пожилых пациентов было более эффективно по сравнению с нативным витамином D [21, 23].

В последние годы получены данные о том, что D-гормон способствует снижению провоспалительных цитокинов [15], накапливающихся в мышечной ткани с возрастом и вносящих определенный вклад в развитие саркопении.

Сниженный клиренс креатинина — фактор риска падений у пожилых людей. Имеются данные, что у 20% лиц пожилого и старческого возраста снижен клиренс креатинина. В мультицентровом исследовании выявлено, что у мужчин и женщин (5313 пациентов), снижение уровня клиренса креатинина (меньше 65 мл/мин) выступает как важный и независимый фактор падения и переломов [24]. В других исследованиях также доказано, что снижение уровня клиренса креатинина (меньше 60 мл/мин) с возрастом сопровождается повышением количества падений и риском остеопоротических переломов — тел позвонков, шейки бедра и др. [21, 24, 25]. С низким уровнем клиренса креатинина ассоциируется пониженный уровень D-гормона в сыворотке крови. При проведении двойного слепого рандомизированного исследования было показано, что риск падений у таких пациентов увеличивается в 4 раза [1]. Таким образом, низкий уровень клиренса креатинина можно рассматривать как маркер снижения уровня кальцитриола в сыворотке крови.

Лечение альфакальцидолом в течение 36 недель, по сравнению с плацебо, способствует снижению риска падений у пациентов с низким уровнем клиренса креатинина (меньше 65 мл/мин) [24].

Кроме того, проведено несколько клинических исследований, в которых достоверно показано, что назначение альфакальцидола или кальцитриола пациентам с низким уровнем клиренса креатинина значительно снижает риск падений [1, 21, 23, 25]. В целом, по данным различных авторов, лечение альфакальцидолом или кальцитриолом снижало риск падений от 21 до 71%.

Показан эффект кальцитриола на когнитивные функции. Выявлено, что в клетках мозга имеются рецепторы кальцитриола, а уровень кальцитриола в значительной степени коррелирует с результатами различных когнитивных тестов и депрессией у пожилых пациентов [26].

Активные метаболиты витамина D₃ в поддержании гомеостаза кальция и ремоделировании костной ткани. Активные метаболиты витамина D — $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (альфакальцидол) и $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол) оказывают выраженное регуляторное действие на обмен кальция и фосфора в организме, а также управляют процессами ремоделирования костной ткани. Так, в органной культуре остеобластов, полученных из свода черепа новорожденных мышей, было установлено, что альфакальцидол стимулирует абсорбцию кальция и ускоряет ремоделирование кости путем прямого воздействия на рецепторы остеобластов [27], препарат оказывал положительное влияние на процесс костеобразования. В то же время, остеокласты, полученные от мышей с нарушенной экспрессией рецепторов витамина D, в условиях *in vitro* активизируют резорбцию кости [28]. При исследовании влияния D-гормона на остеобласты и остеокласты авторы пришли к выводу, что его участие в метаболизме является важным внутренним регуляторным механизмом для оптимизации дифференциации остеокластов. При этом D-гормон не блокирует жизнедеятельность остеокластов, а его влияние потенциально направлено на сочетание процессов резорбции и костеобразования.

Стимуляция костеобразования под действием D-гормона связана с активацией остеобластов, повышением синтеза костных факторов роста, коллагена I типа и белков костного матрикса — остеопонтинина и остеокальцина, принимающих участие в метаболизме и минерализации костной ткани. В преclinical исследованиях на грызунах на моделях остеопении и остеопороза, воспроизведенных путем овариоэктомии, орхиэктомии и глюкокортикоид-индуцированного остеопороза показано, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) снижают процессы резорбции, восстанавливают объем трабекулярной

кости за счет повышения толщины костных трабекул и массу кортикальной кости, путем стимуляции периостального костеобразования. Под действием активных метаболитов витамина D увеличивается плотность остеобластов на поверхности костных трабекул, снижается площадь эрозированных поверхностей, увеличивается минеральная плотность кости, а также снижается уровень биохимических маркеров резорбции в сыворотке крови и моче [29–33].

Одним из механизмов позитивного влияния альфакальцидола на кость может быть опосредованное подавление активности паратгормона за счет повышения всасывания кальция из пищевых продуктов. Под действием альфакальцидола повышается абсорбция кальция в кишечнике путем активации ядерных рецепторов к витамину D в энтероцитах, усиления синтеза кальбидина — белка-переносчика Ca. В основе — подавление биосинтеза паратгормона, активирующего резорбцию кости. При сравнительном анализе всасывания кальция выявлено, что альфакальцидол (Альфа D₃-Гева) в половинной терапевтической дозе (0,5 мкг в сутки) в 2,27 раза эффективнее обеспечивает этот процесс, чем 1000 МЕ витамина D₃ [34].

Влияние альфакальцидола на иммунную систему. Воспалительные заболевания приводят к системному остеопорозу. При воспалительных процессах в плазме крови изменяется уровень С-реактивного белка и содержание D-гормона. Так, при повышении С-реактивного белка более 60 мг/л содержание в плазме крови витамина D снижается в несколько раз [41]. В связи с этим, особый интерес представляют исследования, касающиеся влияния D-гормона на воспалительный процесс.

В последние годы получены новые данные еще об одном механизме действия D-гормона на иммунную систему в условиях воспалительного процесса [42]. Выявлено, что под действием D-гормона снижается активность провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α) [43–45], но повышается активность противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TNF- β), стимулируется секреция остеопротегерина [45]. Под действием D-гормона зарегистрировано снижение активности эффекторных клеток (Th1, CD4) и увеличение пула супрессорных клеток (Th2, CD8) [46].

Использование альфакальцидола в травматологии и ортопедии. Различные формы D-дефицита, сопровождающие острый травматический перелом, способствуют формированию непрочного регенерата, что значительно повышает риск замедленной консолидации и формирования ложного

сустава [47, 48]. При этом восполнение дефицита D-гормона может значительно повысить эффективность лечения. Это возможно либо при назначении витамина D, либо, что значительно более эффективно, при назначении активного метаболита витамина D — альфакальцидола. Так, Альфа D₃-Тева в дозе 1,0 мкг в сутки ускоряет формирование костного регенерата и сокращает сроки лечения при остеосинтезе переломов. Толщина и минеральная плотность новообразованного кортикального слоя кости достоверно увеличиваются [49, 50]. Использование Альфа D₃-Тева в послеоперационном периоде у больных с переломами шейки бедра в дозе 0,5–1,0 мкг в сутки сокращает сроки госпитализации и улучшает результаты лечения [51, 52].

Перспективной точкой применения альфакальцидола является его назначение после операции эндопротезирования тазобедренного сустава с целью предотвращения развития нестабильности ножки эндопротеза и ускорения реабилитации. Двойной эффект альфакальцидола — на кость (уменьшение проявления остеопороза и остеопении) и на мышечную ткань (повышение мышечной силы и предотвращение падений) — делает его использование в данной сфере ортопедии весьма перспективным. Асептическое воспаление в зоне контакта ножки эндопротеза с костью — одна из важных причин нестабильности эндопротеза. У пациентов с умеренным и высоким риском развития нестабильности эндопротеза использование Альфа D₃-Тева в дозе соответственно 0,5–1,0 мкг и 0,75–1,25 мкг в сутки после операции в течение 8–12 мес позволяет в 83% случаев избежать развития нестабильности и ускоряет реабилитацию пациентов [53, 54].

В клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность лечения пациентов с остеопорозом при использовании альфакальцидола, что проявлялось приростом минеральной плотности кости [9, 11].

Со снижением уровня кальцитриола до 20–15 пМоль/л и ниже значительно (в 2–5 раз) повышалось число переломов тел позвонков (в целом, $R_s = -0,40$) [6]. Напротив, наименьший риск переломов ассоциировался с оптимальными уровнями 25(OH)D₃ (75 нМоль/л и более). После лечения пациентов с остеопорозом альфакальцидолом (Альфа D₃-Тева) отмечен достоверный прирост минеральной плотности кости: для шейки и проксимального отдела бедра — 0,6%, большого вертела — 4,5%, поясничных позвонков — 3,2% [6]. Это увеличение массы костной ткани сопровождалось уменьшением выраженности болевого синдрома, увеличением двигательной активности пациентов.

В обзоре, отражающем 20 рандомизированных клинических исследований, показано, что активные метаболиты витамина D в течение 1 года лечения снижают риск переломов тел позвонков почти в два раза по сравнению с плацебо ($RR=0,49$; 95% $CI=0,25$; 0,95). После трехлетнего лечения отмечено снижение риска периферических переломов ($RR 0,45$; 95% $CI 0,22$; 0,90) [35]. При постменопаузальном остеопорозе установлено, что активные метаболиты витамина D способствуют достоверному приросту минеральной плотности кости в позвоночнике и снижению, почти в 2 раза, риска переломов любых локализаций по сравнению с пациентами без лечения ($RR=0,52$; 95% $CI=0,46$; 0,59) [36].

Доказана эффективность назначения альфакальцидола при различных типах остеопороза — индуцированных применением глюкокортикостероидов, у пациентов с ревматоидным артритом, при постменопаузальном и инволютивном остеопорозах [4].

В метаанализе, основанном на оценке 54 рандомизированных клинических исследований у пациентов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом, продемонстрировано преимущество активных метаболитов витамина D в предотвращении потери минеральной плотности кости и снижении риска переломов тел позвонков в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием [37]. Об эффективности проводимой терапии альфакальцидолом при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе сообщили и другие авторы [36, 38, 39].

Специальным комитетом американской коллегии ревматологов по глюкокортикоидному остеопорозу были разработаны основные рекомендации по лечению этой патологии. Отмечено, что пищевая добавка Ca и витамина D не предотвращает потерю костной массы у пациентов, получающих глюкокортикостероиды в средне-терапевтических или высоких дозах. Для профилактики потери костной массы у этой группы пациентов целесообразнее применение активных форм витамина D (например, альфакальцидола по 1 мкг в сутки) [40].

Альфакальцидол и бисфосфонаты в лечении остеопороза и профилактике остеопоротических переломов. В литературе представлены многочисленные экспериментальные и клинические исследования о положительном сочетании альфакальцидола с бисфосфонатами. Эффективность такого подхода обусловлена плейотропным действием альфакальцидола. Подобное качество отсутствует у бисфосфонатов, основная мишень действия которых — ингибирование резорбции кости за счет снижения

активности остеокластов. У овариэктомированных крыс после 12 недель лечения с использованием комбинированной терапии альфакальцидолом и алендронатом минеральная плотность кости, а также ее прочностные качества (объектом исследования служили тело позвонка L_{IV} и различные отделы длинных костей) приближались по характеристикам к костной ткани здоровых животных, в то время как прием только алендроната не приводил к таким результатам [55].

В результате лечения пациентов с постменопаузальным остеопорозом выявлено, что алендронат (в дозе 70 мг в нед.) в комбинации с альфакальцидолом (1 мкг в сутки) оказывает выраженный эффект, по сравнению с монотерапией, по таким показателям, как повышение минеральной плотности тел позвонков и шейки бедренной кости, снижение болей в позвоночнике и риска переломов [56]. В других рандомизированных клинических исследованиях также выявлена эффективность альфакальцидола с алендронатом или резидронатом при лечении пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом [57, 58]. Имеются данные сравнительного анализа лечения пациентов с постменопаузальным остеопорозом комбинацией алендроната с альфакальцидолом или лечением алендронатом и нативным витамином D (1000 МЕ в сутки), а также при монотерапии альфакальцидолом. При исследовании минеральной плотности кости поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра выявлено повышение этого показателя при комплексной терапии алендронатом и альфакальцидолом, а также при монотерапии альфакальцидолом. Отмечено уменьшение болей в позвоночнике. Выявлена тенденция к снижению риска переломов позвонков тел позвонков и периферических переломов [56]. В клиническом исследовании, в котором проводили сравнение альфакальцидола с витамином D, выявлено, что альфакальцидол в большей степени снижал боли в позвоночнике [59]. При комбинированном лечении альфакальцидолом и алендронатом не отмечено случаев гиперкальциурии или гиперкальциемии [60].

В целом, показана высокая эффективность и безопасность лечения пациентов альфакальцидолом. Это связано с тем, что D-гормон находится в сыворотке крови и свое влияние реализует на уровне рецепторов клеток органов-мишеней, что является одной из причин низкого процента побочных эффектов, в частности гиперкальциемии, при лечении этим препаратом, что было показано в клинических испытаниях [61]. При проведении исследования, которое включало 13550 пациентов с остеопорозом,

слабо выраженное побочное действие препарата было зафиксировано только в 1,1% случаев, а лишь у 0,22% пациентов имела место гиперкальциемия без образования камней в почках [62].

Таким образом, высокий уровень дефицита D-гормона в популяции способствует проявлению целого спектра патологических состояний, в том числе и остеопороза. Активные метаболиты витамина D способны не только замедлять скорость потери костной массы при различных типах остеопороза, но и способствуют повышению костной массы, уменьшают риск переломов тел позвонков и периферических переломов. Активные метаболиты витамина D эффективны для снижения риска падений, особенно у лиц с клиренсом креатинина меньше 65 мл/мин.

Альфакальцидол — это эффективный и безопасный препарат, обладающий плеiotропным действием и более высокой фармакологической активностью, чем нативный витамин D. Лечение альфакальцидолом снижает риск падений, способствует усилению мышечной силы, позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что, вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности, модуляцией иммунной системы, способствует повышению качества жизни пациентов, прежде всего лиц пожилого и старческого возрастов. Благодаря такому комплексному эффекту использование в схемах лечения остеопороза альфакальцидола в терапевтической дозе 1 мкг в сутки вместо витамина D с/без кальция как минимум в два раза снижает частоту возникновения новых переломов у данной категории пациентов.

Литература

1. Шахт Е. Влияние альфакальцидола на прочность костной ткани и силу скелетных мышц, риск падений и переломов / Е. Шахт, Ф. Ричи, Дж.В. Реджинстер // Проблемы эндокринной патологии. — 2010. — № 2. — С. 112–121.
2. Торопцова Н.В. Остеопороз: современные подходы в профилактике остеопороза и переломов / Н.В. Торопцова, Л.И. Беневоленская. — Режим доступа к журналу: <http://medinfo.ru/article/34/115632/>.
3. Strugnell S.A. The vitamin D receptor structure and transcriptional activation of / S.A. Strugnell, H.F. Deluca // Proceedings the society for experimental biology and medicine. — New York, 1997. — Vol. 215. — P. 223–228.
4. Шахт Э. Обоснование назначения альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) для терапии инволютивного остеопороза у женщин, а также профилактики и терапии глюкокортикоид-индуцированного остеопороза / Э. Шахт // Укр. ревматол. журнал. — 2010. — Т. 41, № 3. — С. 77–84.
5. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population / M.C. Chapuy, P. Preziosi, M. Maamer et al. // Osteoporos. Int. — 1997. — Vol. 7. — P. 439–443.
6. Колондаев А.Ф. Значение нарушений метаболизма витами-

- на ДЗ и эффективность применения активных метаболитов витамина ДЗ у больных остеопорозом старших возрастных групп / А.Ф. Колондаев, С.С. Родионова, И.А. Богданова. — Режим доступа к журналу: http://bone-surgery.ru/view/znachenie_narushenij_metabolizma_vitamina_d3_pri_osteoporoze.
7. Peak bone mass / R.P. Heaney, S. Abrams, B. Dawson-Hughes et al. // *Osteoporos. Int.* — 2000. — Vol. 11. — P. 985–1009.
 8. Heaney R.P. Phosphorus nutrition and the treatment of osteoporosis / R.P. Heaney // *Mayo Clin. Proc.* — 2004. — Vol. 79, № 1. — P. 91–97.
 9. Дамбахер М.А. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову / М.А. Дамбахер, Е. Шахт. — Moscow: S.Y.S. Publishing, 1996. — 140 с.
 10. Holik M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis / M.F. Holik // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79, № 3. — P. 362–371.
 11. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия / Г.Я. Шварц // *Укр. ревматологічний журнал.* — 2009. — Т. 37, № 3. — С. 63–69.
 12. Vitamin D Receptor Expression in human muscle tissue decreases with age / H.A. Bischoff-Ferrari, M. Borchers, F. Gudat et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — Vol. 19. — P. 265–269.
 13. Costa E.M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells / E.M. Costa, H.M. Blau, D. Feldman // *Endocrinology.* — 1986. — Vol. 119, № 5. — P. 2214–2220.
 14. de Boland A.R. Nongenomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle / A.R. de Boland, R.L. Boland // *Cell Signal.* — 1994. — Vol. 6. — P. 717–724.
 15. Insulin-like growth factor I and Interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women / A.R. Cappola, Q.L. Xue, L. Ferrucci et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 2019–2025.
 16. Schacht E. Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol / E. Schacht // *Calcif. Tissue Int.* — 1999. — Vol. 65. — P. 317–327.
 17. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites / H.A. Bischoff, H.B. Stähelin, N. Urscheler et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1999. — Vol. 80. — P. 54–58.
 18. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors / I. Endo, D. Inoue, T. Mitsui et al. // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144, № 12. — P. 5138–5144.
 19. Initiation of antigen receptor-dependent differentiation into plasma cells by calmodulin inhibition of E2A / J. Hauser, J. Verma-Gaur, A. Wallenius, T. Grundström // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183, № 2. — P. 1179–1187.
 20. Hauser J. Calcium regulation of myogenesis by differential calmodulin inhibition of basic helix-loop-helix transcription factors / J. Hauser, J. Saarikettu, T. Grundstrom // *Mol. Biol. Cell.* — 2008. — Vol. 19. — P. 2509–2519.
 21. Richey F. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis / F. Richey, L. Dukas, E. Schacht // *Calcif Tissue Int.* — 2008. — Vol. 82, № 2. — P. 102–107.
 22. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis / J.D. Moreland, J.A. Richardson, C.H. Goldsmith, C.M. Clase // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2004. — Vol. 52. — P. 1121–1129.
 23. Schacht E. Reduction of Falls in Elderly. The central role of Alfacalcidol in a multi-dimensional paradigm / E. Schacht, F. Richey // *The Internet Journal of Epidemiology.* — 2009. — Vol. 7, № 1.
 24. Dukas L. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures / L. Dukas, E. Schacht, H.B. Stähelin // *Osteoporosis Int.* — 2005. — Vol. 16, № 12. — P. 1683–1690.
 25. Gallagher J.C. An age related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol / J.C. Gallagher, P.B. Rapuri, L.M. Smith // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 51–58.
 26. Przybelski R.J. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function / R.J. Przybelski, N.C. Binkley // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2007. — Vol. 460, № 2. — P. 202–205.
 27. Effects of vitamin D2 analogs on calcium metabolism in vitamin D-deficient rats and in MC3T3-E1 osteoblastic cells / F. Sato, Y. Ouchi, Y. Okamoto et al. // *Res. Exp. Med. (Berl.)*. — 1991. — Vol. 191, № 4. — P. 235–242.
 28. Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption / M. Kogawa, D.M. Findlay, P.H. Anderson et al. // *Endocrinology.* — 2010. — Vol. 151, № 10. — P. 4613–4625.
 29. Erben R.G. Therapeutic efficacy of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium in osteopenic ovariectomized rats: evidence for a direct anabolic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on bone / R.G. Erben, S. Brown, M. Stangassinger // *Endocrinology.* — 1998. — Vol. 139. — P. 4319–4328.
 30. Calcitriol corrects bone loss induced by oophorectomy in rats / M.-C. Faugere, S. Okamoto, H.F. DeLuca, H.H. Malluche // *Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 13. — P. 35–38.
 31. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen / A. Shiraishi, A. Takeda, T. Masaki et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 770–779.
 32. Additive effects of combined treatment with etidronate and alfacalcidol on bone mass and mechanical properties in ovariectomized rats / T. Nishikawa, S. Ogawa, K. Kogita et al. // *Bone.* — 2000. — Vol. 27. — P. 647–664.
 33. Alfacalcidol restores cancellous bone in ovariectomized rats / M. Li, Y. Li, D.R. Healy et al. // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* — 2003. — Vol. 3. — P. 39–46.
 34. Francis R.M. A comparison of the effects of alfacalcidol treatment and vitamin D2 supplementation on calcium absorption in elderly women with vertebral fractures / R.M. Francis // *Osteoporosis Int.* — 1996. — Vol. 6. — P. 284–290.
 35. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures, associated with involutional and postmenopausal osteoporosis / A. Avenell, W.J. Gillespie, L.D. Gillespie, D. O'Connell: [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000227.pub3/abstract;jsessionid=1EE117D96D46BCDCFBEF0C1573B85341.d02t02>.
 36. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate / F. Richey, O. Ethgen, O. Bruyere et al. // *Osteoporosis Int.* — 2004. — Vol. 15. — P. 301–310.
 37. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies / R.N. de Nijs, J.W. Jacobs, A. Algra et al. // *Osteoporos Int.* — 2004. — Vol. 15, № 8. — P. 589–602.
 38. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis / J.Y. Reginster, D. Kuntz, W. Verdict et al. // *Osteoporos. Int.* — 1999. — Vol. 9. — P. 75–81.
 39. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis / F. Richey, E. Schacht, O. Bruyere et al. // *Calcif. Tissue Int.* — 2005. — Vol. 76, № 3. — P. 176–186.

40. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis update American college of rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid-induced // *Arthritis Rheumatism*. — 2001. — Vol. 44, № 7. — P. 1496–1503.
41. Correlation between serum levels of calcium-regulating hormones and soluble markers of immune activation in patients with rheumatoid arthritis / P. Oelzner, S. Franke, A. Muller et al. // *Bone*. — 1997. — Suppl. 20. — P. 89.
42. Mathieu C. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents / C. Mathieu, L. Adorinet // *Trends in Molecular Medicine*. — 2002. — Vol. 8. — P. 174–179.
43. DeLuca H.F. Vitamin D: its role and uses in immunology / H.F. DeLuca, M.T. Cantorna // *FASEB J*. — 2001. — Vol. 15. — P. 2579–2585.
44. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level / K. Müller, P.M. Haahr, M. Diamant et al. // *Cytokine*. — 1992. — Vol. 4, № 6. — P. 506–512.
45. Scharla S.H. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss / S.H. Scharla, E. Schacht, U.G. Lempert // *J. Rheumatol*. — 2005. — Vol. 76. — P. 26–32.
46. Schacht E. Osteoporosis in rheumatoid arthritis-significance of alfacalcidol in prevention and therapy / E. Schacht // *Z. Rheumatol*. — 2000. — Vol. 59, Suppl 1. — P. 10–20.
47. Dekel S. The effect of vitamin D and its metabolites on fracture repair in chicks / S. Dekel, R. Salama, S. Edelstein // *Clin. Sci. (Lond)*. — 1983. — Vol. 65, № 4. — P. 429–436.
48. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats / A.D. Delgado-Martinez, M.E. Martinez, M.T. Carrascal et al. // *J. Orthop. Res*. — 1998. — Vol. 16, № 6. — P. 650–653.
49. Effect of ED-71 on modeling of bone in distraction osteogenesis / K. Yamane, T. Okano, H. Kishimoto, H. Hagino // *Bone*. — 1999. — Vol. 24, № 3. — P. 187–193.
50. 1Alpha,25-dihydroxy-2beta(3-hydroxypropoxy)vitamin D3 (ED-71) suppressed callus remodeling but did not interfere with fracture healing in rat femora / Y. Cao, S. Mori, T. Mashiba et al. // *Bone*. — 2007. — Vol. 40, № 1. — P. 132–139.
51. 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and functional recovery after hip fracture in elderly patients / M. Di Monaco, F. Vallero, R. Di Monaco et al. // *J. Bone Miner. Metab*. — 2006. — Vol. 24, № 1. — P. 42–47.
52. Использование миокальцика и альфакальцидола в комплексном лечении переломов проксимального отдела бедренной кости у лиц пожилого возраста / Э.И. Солод, С.С. Родионова, А.Ф. Лазарев и др. // *Остеопороз и остеопения*. — 1999. — № 1. — С. 37–39.
53. Миронов С.П. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава бесцементными имплантатами ЭСИ (Пособие для врачей) / С.П. Миронов, В.И. Нуждин, О.А. Кудинов [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: <http://endosys.ru/metod>.
54. Родионова С.С. Принципы лечения переломов и эндопротезирования суставов на фоне остеопороза / С.С. Родионова // *Руководство по остеопорозу* / Л.И. Беневоленская. — М.: БИНОМ, 2003. — С. 304–319.
55. Curative effect of combined treatment with alendronate and 1-alfahydroxyvitamin D3 on bone loss by ovariectomy in aged rats / M. Ito, Y. Azuma, H. Takagi et al. // *Jpn J. Pharmacol*. — 2002. — Vol. 89. — P. 255–266.
56. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal women or male osteoporosis (AAC-Trial) / J.D. Ringe, P. Farahmand, E. Schacht, A. Rozehnal // *Rheumatol Int*. — 2007. — Vol. 27, № 5. — P. 425–434.
57. Alendronate of Alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis / R.N. De Nijs, J.W. Jacobs, W.F. Lems et al. // *N. Engl. J. Med*. — 2006. — Vol. 355, № 7. — P. 675–684.
58. Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritic patients / S. Yamada, H. Takagi, H. Tsuchiya et al. // *Yakugaku Zasshi*. — 2007. — Vol. 127, № 9. — P. 1491–1496.
59. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis / J.D. Ringe, H. Faber, P. Farahmand, E. Schacht // *J. Rheumatol. Suppl*. — 2005. — Vol. 76. — P. 33–40.
60. Effects of combined treatment with alendronate and alfacalcidol on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a two-years randomized, multiarm, controlled trial / K. Ones, E. Schacht, L. Dukes, N. Caglar // *The Internet Journal of Epidemiology*. — 2007. — Vol. 4, № 1.
61. Superiority of Alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis / R. Nuti, G. Bianchi, M.L. Brandi et al. // *Rheumatol. Int*. — 2006. — Vol. 26. — P. 445–453.
62. Orimo H. Clinical Application of 1 α (OH)D3 in Japan / H. Orimo // *Akt. Rheumatol*. — 1994. — Suppl. 19. — P. 27–30.